

**Vergleich der spasmolytischen Wirkung
von Atropin, Adiphenin, Metamizol und Pramiverin
an Blase und Dünndarm der Katze in situ**

**Werner Böcklein
2817 Dörverden
Niedersachsenkaserne
Zahnstation 234**

1978

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Vergleich der spasmolytischen Wirkung
von Atropin, Adiphenin, Metamizol und Pramiverin
an Blase und Dünndarm der Katze in situ

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Werner Böcklein
aus Ottobrunn

1978



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.W.Felix
Mitberichterstatter: Prof.Dr.M.Kiese
Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1970

Inhaltsverzeichnis

1	E i n l e i t u n g	3
2	M e t h o d i k	3
2.1	Präparation	4
2.2	Druckvolumenbeziehung am Darm	5
2.3	Druckvolumenbeziehung an der Blase	6
2.4	Miktionsreflex	6
3	E r g e b n i s s e	11
3.1	Kontrollwerte	11
3.2	Auswertung der Messungen	12
3.3	Carbachol	13
3.3.1	Allgemeinwirkungen	13
3.3.2	Wirkung am Darm	14
3.3.3	Wirkung an der Blase	14
3.4	Atropin	17
3.4.1	Bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm	17
3.4.2	Miktionsreflex	17
3.4.3	Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase	18
3.5	Adiphenin	18
3.5.1	Bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm	18
3.5.2	Miktionsreflex	19
3.5.3	Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase	19
3.6	Metamizol	22
3.6.1	Bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm	22
3.6.2	Miktionsreflex	22
3.6.3	Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase	23
3.7	Pramiverin	23
3.7.1	Bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm	23
3.7.2	Miktionsreflex	25
3.7.3	Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase	27
4	D i s k u s s i o n	30
4.1	Methodik	30
4.2	Atropin	33
4.3	Adiphenin	33
4.4	Metamizol	35
4.5	Pramiverin	37
4.6	Vergleich von Adiphenin, Metamizol und Pramiverin mit Atropin in der Wirkung auf Blase und Darm	38
5	Z u s a m m e n f a s s u n g	40
	Literatur	42

1. Einleitung

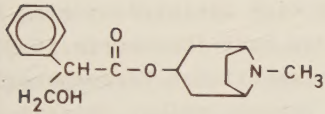
=====

Substanzen, die Spasmen innerer Organe lösen, können auf zwei Arten wirken, entweder neurotrop wie das Parasympatholytikum Atropin oder muskulotrop wie Papaverin. Man hat versucht, Substanzen zu synthetisieren, die beide Wirkungsweisen in sich vereinen, mit dem Ziel, Spasmen glattemuskulärer Organe unterschiedlicher Genese zu lösen (Rütte 1966).

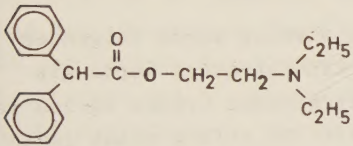
Nicht alle parasympathischen postganglionären Übertragungsstellen können durch antimuskarinartig wirkende Substanzen gleich stark gehemmt werden. Kleine Dosen von neurotrophen Spasmolytika vermindern Speichelfluß, Bronchial- und Schweißsekretion, während erst größere Dosen die parasympathische Kontrolle der Harnblase und des Gastrointestinaltraktes hemmen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die cholinolytische Wirkung von Spasmolytika unterschiedlicher chemischer Konstitution, und zwar Atropin, Adiphenin, Metamizol und Pramiverin, untersucht. Es interessierte, ob zwischen den einzelnen Pharmaka Unterschiede in der Wirkungsweise bestehen und ob sich die Wirkungen des jeweiligen Pharmakons an der Blase und am Dünndarm voneinander unterscheiden. Die Organe wurden dabei durch Reizung der Dehnungsrezeptoren und durch Carbachol zur Kontraktion angeregt. Atropin diente als Vergleichssubstanz.

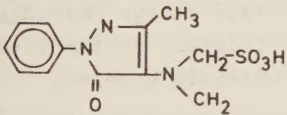
Die vier Spasmolytika:



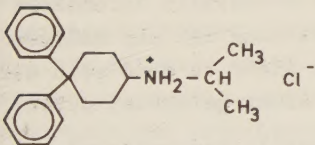
ATROPIN



ADIPHENIN
TRASENTIN^R



METAMIZOL
NOVALGIN^R



PRAMIVERIN
SISTALGIN^R

2. Methodik =====

Die Versuche wurden an vierzehn 1,8- 2,9 kg schweren Katzen - zehn weiblichen und vier männlichen - durchgeführt.

Die Tiere waren mit Chloralose (60 mg / kg Körpergewicht per os) narkotisiert; nur bei einigen besonders unruhigen Tieren mußte während der Präparation Succinylcholin i.v. zugeführt werden, dessen Dosis aber so gering war, daß eine Beeinträchtigung des Miktionsreflexes ausgeschlossen werden kann (Ohnesorge 1959). Von der Narkoseapplikation bis zum eigentlichen Versuchsbeginn verstrichen ungefähr 2 Stunden, der Versuch selbst dauerte ca. weitere 8 Stunden.

Zum Nachweis einer spasmolytischen Wirkung wurde folgendermaßen vorgegangen: Die Blase bzw. ein Darmstück wurde mit Flüssigkeit gefüllt, die dabei auftretenden Drücke wurden zum Füllungszustand in Beziehung gesetzt. Zu Anfang eines jeden Tierversuches wurden mehrere Kontrollwerte ohne Spasmogen und ohne Spasmolytikum aufgezeichnet, worauf einige Messungen unter alleiniger Wirkung des Spasmogens folgten. Schließlich wurden Spasmogen und Spasmolytikum gleichzeitig gegeben.

Als Spasmogen diente Carbachol (Doryl^R), das nach Bestimmung der Kontrollwerte wiederholt in die V.brachialis infundiert wurde. Zeichen für die eingetretene Wirkung war ein mäßiger Blutdruckabfall von ca. 20 mm Hg, der nicht zu groß sein durfte, damit die periphere Durchblutung nicht gefährdet wurde.

Die Dosen der Spasmolytika und die jeweils dazugehörende Infusionsstärke von Carbachol zeigen die Tabellen I-III am Ende des Kapitels Methodik. Alle Substanzen wurden in isotoner Kochsalzlösung gelöst und in die V.brachialis injiziert.

2.1 Präparation

Das Tier lag während der Präparation und des Versuchs mit dem Rücken auf einem beheizten Operationstisch und war mit Mulltüchern abgedeckt, die nur bei der Laparotomie entfernt wurden.

Zu Beginn wurde eine gläserne Trachealkanüle eingeführt, damit das Tier nötigenfalls künstlich beatmet werden konnte. Weiterhin wurde in die V.brachialis eine Hahnkanüle zur i.v. Applikation der Pharmaka und in die A.femor.dextra eine Plastikkanüle zur Blutdruckmessung eindständig eingebunden. Nach einem Medianschnitt zur Eröffnung der Bauchhöhle vom Xyphoid bis zur Symphyse wurde die Blase katheterisiert. Der dazu verwendete Plastikschauch wurde durch einen Schnitt in der Urethra ins Blasenlumen eingeführt, damit die Kontraktionen des M. sphincter vesicae den Druck in der Blase nicht beeinflussen. Nachdem der Katheter eingeführt war, wurde der Harn abgelassen und die Bauchdecke über der Blase mit einer mehrschichtigen Naht verschlossen. Auf diese Weise konnte die mechanische und thermische Reizung der Blase so gering wie möglich gehalten werden.

Sodann wurde der Dünndarm mobilisiert, das distale Ende aufgesucht und mit einer Ligatur kurz vor dem Übergang in das Coecum unterbunden. Erste Versuche ergaben, daß bei direkter Füllung mitunter erhebliche Mengen der Flüssigkeit vom Darm absorbiert wurden. Deshalb wurde an das Ende des Plastikschauchs des Zuleitungssystems ein ca. 15 cm langer schlauchförmiger Sack aus Polyäthylenfolie mit einer Wandstärke von 0,02 mm gebunden und durch einen kleinen Schnitt (ca. 15 cm proximal) im Ileum in den Darm in Richtung auf das Coecum eingeführt. Der Darm war also praktisch mit einer für Wasser undurchlässigen Schicht ausgekleidet. Der Durchmesser des Sacks war erheblich größer als der des total erschlafften Damres, so daß die einströmende Flüssigkeit sofort die Darmwand dehnen konnte. Durch Füllung und Entleerung konnten in diesem Darmabschnitt Darmwandspannung und Druck variiert werden.

Während der Operation wurde das Peritoneum vor Abkühlen und Austrocknen durch Befeuchten mit warmer isotoner NaCl-Lösung geschützt. Anschließend wurde der Darm wieder in die Bauchhöhle gelegt, wobei besonders beachtet werden mußte, daß die Mesenteriengefäße zum präparierten Stück nicht gequetscht wurden und diese selbst nicht abgeknickt zu liegenkam. Damit sich der Darm bei Füllung ungehindert entfalten konnte, wurde der kraniale Teil der Wunde nicht vernäht, sondern die Ränder wurden lediglich mit Gefäßklemmen adaptiert.

Die Kanülen, die in Blutgefäße eingebunden wurden, waren mit warmer heparinisierter NaCl-Lösung, Blasen- und Darmkatheter mit warmer isotoner NaCl-Lösung gefüllt.

2.2 Druckvolumenbeziehung am Darm

In die Darmschlinge wurde mittels einer motorgetriebenen Spritze (mit automatischer Umschaltung von Vor- auf Rücklauf) mit einer Stärke von 3,75 ml/min ein Volumen von 5 ml eingefüllt und sofort wieder herausgesogen; als Flüssigkeit diente warme NaCl-Lösung. Das jeweilige Füllvolumen wurde mit einem Plethysmographen auf der Abszisse, der dazugehörige Druck im Zuleitungssystem auf der Ordinate eines X-Y-Schreibers registriert, wobei sich Kurven ergaben, wie sie in Abb.2 dargestellt sind.

Man erkennt, daß die Kurven aus einem langsamen, passiv durch die Füllung hervorgerufenen (im folgenden als Grundtonus bezeichneten) Druckanstieg bestehen und aus einer diesen überlagernden phasischen Aktivität. Diese kleinen Druckschwankungen wurden aktiv durch die Darmwand auf den Füllungsreiz hin ausgelöst und traten sowohl beim Einfüllen als auch beim Entleeren auf. Die von einem bestimmten Füllvolumen erzeugten Drücke waren beim Einfüllen größer als beim Entleeren, so daß Kurven von der Art einer Hystereseschleife entstanden.

Zur Auswertung der Versuche wurden Grundtonus sowie Amplitude und Frequenz der spontanen Aktivitäten während Füllung und Entleerung untersucht. Da der Darm wegen seiner weichen muskulären

Wandung beim Entleeren zum vorzeitigen Kollabieren neigte, ergaben sich auf dem Druckvolumendiagramm bei kleinen Volumina häufig negative Drücke; dieser Abschnitt der Kurven wurde deshalb nicht ausgewertet.

Wegen der Kontraktion der Bauchdecke während des Ablaufs der Miktion und der damit verbundenen intraperitonäalen Drucksteigerung (Ohnesorge 1958) durften Darmfüllungen nicht gleichzeitig mit Blasenfüllungen durchgeführt werden.

2.3 Druckvolumenbeziehung an der Blase

Die Druckvolumenbeziehung an der Blase wurde auf die gleiche Weise wie am Darm bestimmt. Das Einfüllvolumen betrug hier aber insgesamt 12 ml bei einer Stärke von 9,0 ml / min.

Auch das Aussehen dieser Kurven war gleich dem der vom Darm registrierten Schleifen (s. auch Abb.4). Bei diesen Versuchen störte häufig, daß der Miktionsreflex ausgelöst wurde, was sowohl beim Einfüllen als auch beim Entleeren vorkam. Ein großer Teil dieser Messungen konnte deshalb nicht ausgewertet werden, und die restlichen Ergebnisse konnten nur zur Unterstützung der Beobachtungen bei den Miktionsversuchen herangezogen werden.

2.4 Miktionsreflex

Die Blase wurde durch eine motorgetriebene Spritze so lange mit warmer isotoner NaCl-Lösung gefüllt, bis der Miktionsreflex eintrat. Sodann wurden unter Beibehaltung dieses Volumens eine oder zwei Miktionen abgewartet und bei Beginn der nächstfolgenden der Blaseninhalt abgelassen. Die Füllung erfolgte mit konstanter Stärke von meist 2 ml / min, in je einem Fall betrug sie 3,75 ml / min und 5 ml / min. Die unterschiedliche Stromstärke dürfte, wie Ohnesorge (1958) zeigte, in diesem Bereich aber keinen Einfluß auf den Eintritt des Miktionsreflexes haben. Abb.1 zeigt den typischen Verlauf eines Miktionsversuches

mit Darstellung nur der ersten Miktion (als Registriergerät diente ein 8-Kanal-Direktschreiber).

Die Füllung der Blase erfolgte zuerst ohne Druckanstieg, aber mit einzelnen Kontraktionen, dann war das plötzliche Eintreten der Miktion (Miktionsschwelle) an der starken Druckerhöhung zu erkennen. Von diesem Augenblick an wurde das Blasenvolumen konstant gehalten. Der starke Druckabfall zeigt das Ende der ersten Miktion an, aber die Flüssigkeit wurde erst während der nächsten - nicht mehr sichtbaren - Miktion abgelassen.

Für die Auswertung der Versuche wurde das Volumen ermittelt, das nötig war, den Miktionsreflex auszulösen (Miktionsschwelle); weiterhin wurden Frequenz und Amplitude der kurz vor Erreichen der Miktionsschwelle auftretenden rhythmischen Kontraktionen bestimmt. Parameter für die Miktionen waren Kontraktionsgeschwindigkeit (Anstiegssteilheit, Steigung der Kurve bei Mittelwertregistrierung im steilsten Abschnitt) und Maximaldruck. Die Dauer der Miktionen und der zeitliche Abstand zwischen ihnen waren bei den vorliegenden Versuchen völlig unterschiedlich und deshalb nicht auszuwerten.

Wenn bei manchen Tieren trotz Carbacholinfusion keine definierte Miktion zustande kam, sondern lediglich ein konstanter Druckanstieg, wurde kein weiterer Miktionsversuch durchgeführt. Bei anderen Tieren wiederum wurden spontan, ohne meßbare Füllung Miktionen ausgelöst; nach mehrmaliger Füllung und längerer Ruhezeit zeigte sich aber normales Verhalten, so daß der Versuch fortgeführt werden konnte.

Die Harnproduktion der Tiere war beträchtlich, störte den Versuchsablauf aber nicht, weil eine Füllung immer vom niedrigsten möglichen Druckniveau ausging, das ungefähr null war. Da Miktionsversuch und Cystometrogramm an einer Blase ausgeführt wurden, mußten die einzelnen Füllungen zeitlich so gelegt werden, daß nach jeder von ihnen eine Ruhepause von 10 Minuten gewährt werden konnte. Nach Möglichkeit wechselten Miktionsversuch und Druckvolumenbestimmung miteinander ab.

Die Bestimmung des Druckunterschiedes zwischen Füllung und Entleerung in dem zum Organ führenden Schlauchsystem ergab beim Darm ca. 1,1 mm Hg und bei der Blase ca. 2,3 mm Hg gleichmäßig über den ganzen Bereich. Dieser Widerstand war somit vernachlässigbar klein.

Zur Überwachung von Kreislauf und Respiration wurden Atemtätigkeit, Herzfrequenz und Blutdruck der A.femor. auf dem 8-Kanal-Schreiber während der ganzen Versuchsdauer aufgezeichnet.

TABELLEN I - III

Infusionsstärke von Carbachol und dazugehörige Pharmakondosis
ausgewerteter Versuche

I) Darmversuche:

Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Adiphenin mg/kg	Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Atropin $\mu\text{g/kg}$
0,72	1,66	0,21	263
0,27	1,03 +	0,17	217
	2,06	0,11	104
0,20	0,5 +		
	1,5		
0,19	1,0		

Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Pramiverin mg/kg	Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Metamizol mg/kg
0,49	1,22	0,20	20
0,19	1,19	0,18	17,2 +
0,18	1,72 ++		34,4
0,20	0,18 ++	0,12	22,7
0,20	0,02 +		
	0,15		

II) Wiktionsversuche:

Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Adiphenin mg/kg	Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Atropin $\mu\text{g/kg}$
0,27	2,06	0,11	104 +
0,20	0,5 +		208
	1,5	0,17	217
0,19	1,0	0,21	263

Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Pramiverin mg/kg	Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Metamizol mg/kg
0,49	1,22	0,20	20
0,19	1,19	0,18	34,4
0,20	0,02 +	0,12	22,7
	0,52		

III) Druckvolumenversuche an der Blase:

Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Adiphenin mg/kg		
0,72	1,66		
0,27	1,03 +		
	2,06		

Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Pramiverin mg/kg	Carbachol $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$	Metamizol mg/kg
0,18	1,72 ++	0,18	17,2 +
0,49	1,22		34,4
		0,12	22,7

+ Zwei Zahlenwerte in einer Zeile bedeuten, daß die Dosis während des Versuchs auf den höheren Wert gesteigert wurde.

++ Pramiverin wurde nach Metamizol injiziert.

3. Ergebnisse =====

Bei jedem der vierzehn Tiere wurden folgende Messungen durchgeführt:

- a) Bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm,
- b) Auslösen des Miktionsreflexes,
- c) Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase.

Zuerst erfolgten bei jedem Tier einige Kontrollmessungen (Messungen ohne Beeinflussung durch Pharmaka); danach wurden die gleichen Bestimmungen mehrmals während einer Carbacholinfusion und schließlich mehrmals nach Gabe eines Spasmodikums bei weiterlaufender Carbacholinfusion durchgeführt.

3.1 Kontrollwerte

Zu Beginn jedes Tierversuches wurden alle nötigen Messungen ohne Beeinflussung durch Pharmaka durchgeführt. Dies war nötig, um die Organe an die Füllungen zu gewöhnen, denn bei den ersten Messungen war das Verhalten von Blase und Darm oft abnorm. Die Blase reagierte empfindlicher als der Darm auf die Präparation, denn bei den Kontrollen wurde einerseits oft kein Miktionsreflex ausgelöst, andererseits traten manchmal spontan Miktionen schon bei geringstem Füllungsreiz auf. Der Darm dagegen reagierte nach ein bis zwei Kontrollen immer normal.

Es wurden möglichst so viele Kontrollmessungen durchgeführt, bis annähernd gleichmäßig große Drücke und Volumina erhalten wurden. Trotzdem streuten die Kontrollwerte eines Tieres beträchtlich, so daß sie als Bezugsgrößen für die unten angegebene Auswertung ungeeignet waren.

Auch dann, wenn der Füllungsreiz allein keine deutliche Reaktion hervorrief, wirkte Carbachol. Nur ausnahmsweise kam es vor, daß trotz Carbacholinfusion kein Miktionsreflex ausgelöst wurde - dann wurde kein weiterer Miktionsversuch mehr durchgeführt.

Wenn bereits bei den Kontrollen eine starke Reaktion auf die Volumenbelastung erfolgte, war die Carbacholwirkung nicht so klar zu erkennen. In jedem Fall war somit durch Füllungsreiz eine Reaktion hervorzurufen, die man mit dem Spasmolytikum beeinflussen konnte, was ja das Ziel der Versuche war.

Aus diesen Gründen eigneten sich als Bezugswerte die unter Carbacholinfusion gemessenen Werte besser als die Kontrollwerte.

3.2 Auswertung der Messungen

Die Drücke und Volumina bei verschiedenen Tieren waren - besonders bei Blasenversuchen, weniger am Darm - sehr unterschiedlich und konnten deshalb nicht unmittelbar verglichen werden. Zur Auswertung der Messungen mußte deshalb wie folgt vorgegangen werden:

- a) Die zusammengehörenden Messungen (Kontrollen, Werte unter Carbacholinfusion und Werte nach Spasmolyse) eines jeden Tierversuches wurden gemittelt und die Größe der Absolutwerte in Prozent berechnet, wobei der gemittelte Wert unter Carbacholinfusion als 100 % Bezugswert angenommen wurde.

Damit bei den Miktionsversuchen die Wirksamkeit von Carbachol genauer geprüft werden konnte, wurden zusätzlich die Meßwerte während der Carbacholinfusion in Prozent der entsprechenden Kontrollwerte ausgedrückt.

Der Grundtonus des Darms wurde bei den Volumina 2,5 ml, 4 ml und 5 ml bei Füllung und Entleerung gemessen.

Die Werte eines Tierversuches wurden gemittelt und prozentual auf den jeweiligen mittleren Grundtonus nach Einfüllen von 5 ml Volumen während Carbacholinfusion bezogen.

- b) Die prozentualen Werte aller zusammengehörenden Tierversuche wurden gemittelt und dabei Standardabweichung (sd), standard error (se) und mit dem t-Test die Signifikanz (p) berechnet.

- c) Die wichtigsten Ergebnisse aus allen Tierversuchen wurden in Säulendiagrammen dargestellt:

In den Abbildungen 3 und 5 ist der Grundtonus des Darms bei den Kontrollen, während Carbacholinfusion und nach Spasmolyse dargestellt. Die hohen Säulen geben den Druck beim Einfüllen, die niederen den beim Entleeren wieder.

Die Abbildungen 6 a, 6 b und 6 c zeigen die Veränderung von Miktionsschwelle, Druckmaximum und Kontraktionsgeschwindigkeit der Miktion während Carbacholinfusion und nach Spasmolyse. Kontrollwerte und Werte nach Gabe eines Spasmolytikums sind in Prozent der entsprechenden Werte unter Carbacholinfusion angegeben. p bezieht sich auf den Unterschied der Werte während Carbacholinfusion zu denen nach Spasmolyse.

3.3 Carbachol

3.3.1 Allgemeinwirkungen

Erkennbare Nebenwirkungen der Carbacholinfusion waren verstärkte Salivation, Bronchosekretion sowie systolischer und diastolischer Blutdruckabfall. Der Kreislauffeffekt begrenzte - aus Rücksicht auf die periphere Circulation - die Infusionsstärke von Carbachol. Wie sich aus Vorversuchen erkennen ließ, war ein Blutdruckabfall von 20 mm Hg tolerierbar (bei einem üblichen Blutdruck der Tiere von $P_{\text{syst}}/P_{\text{diast}} = 200/130$ mm Hg). Dabei war die Wirkung an Darm und Blase ausreichend stark. Unter Ruhebedingungen, d.h. bei Füllungsdruck null, ließ sich keine Carbacholwirkung nachweisen; dies war nur unter Volumenbelastung möglich.

Die erforderliche Infusionsstärke hing von der individuellen Empfindlichkeit der Tiere ab, lag aber meist bei ca. 20 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$. Für den Nachweis der Spasmolyse hatten die unterschiedlichen Infusionsstärken keine Bedeutung, da die Dosen der Spasmolytika mit der Stärke der Carbacholinfusion gestiegen waren (Tab. I- III).

Wegen der großen Streuung wird bei der Darstellung der Ergebnisse der Spasmolyse für die jeweils zusammengehörenden Tierversuche kurz die Carbacholwirkung gegenüber den Kontrollen beschrieben.

3.3.2 Wirkung am Darm

An 13 Tieren mit Infusionstärken von $0,11 - 0,49 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ (einmal $0,72 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$) wurde die Reaktion des Darms auf Volumenbelastung unter Carbachol gemessen.

Während Carbachol gegenüber den Kontrollen die Amplitude der peristaltischen Kontraktionen stark und deren Frequenz leicht anregte, hatte es auf den Grundtonus keinen Einfluß. Obwohl in einem Versuch $0,72 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ Carbachol infundiert wurden, bis der Kreislaufeffekt sichtbar wurde, zeigte sich keine Änderung des Grundtonus.

3.3.3 Wirkung an der Blase

a) Miktionsreflex

Die Ergebnisse aus 12 Tierversuchen mit Carbacholinfusionen von $0,11 - 0,49 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ liegen vor.

In einzelnen Tierversuchen war es erst während der Infusion möglich, einen Miktionsreflex auszulösen, bei den vorhergehenden Kontrollen dagegen nicht.

Wenn die Blase bei den Kontrollversuchen wenig reagiert hatte, regte Carbachol die Druckschwankungen vor Eintritt des Miktionsreflexes an, beeinflusste aber die Miktion selbst kaum (s. Abb.1).

Die unterschiedliche Reaktionsbereitschaft der Tiere bei den Kontrollen bedingte, daß keine signifikante Veränderung im Miktionsablauf durch Carbachol gegenüber den Kontrollen bewirkt wurde. Tabelle IV zeigt dies anhand von Versuchsergebnissen dreier aufeinanderfolgender Tierversuche.

Tab.IV

PARAMETER	KONTROLLE		CARBACHOL			
			absolut		Δ %	
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Schwellenvolumen (ml)	10,2	4,6	11,1	5,0	115%	15,5
Druckmaximum (mm Hg)	54,5	12,1	42,5	8,4	79%	4,8
Anstiegssteilheit ($\frac{\text{mm Hg}}{10 \text{ sec}}$)	6,8	3,1	4,5	1,3	83%	35,4
Frequenz (min^{-1})	6,1	0,8	5,2	2,5	91%	40,4
Amplitude (mm Hg)	5,2	0,8	3,9	1,8	81%	37,9

Tab.IV: Gemittelte Meßwerte $\bar{x}$ und standard error (SE) einer Versuchsreihe aus drei Tierversuchen. Messung vor und während Carbacholinfusion. Daneben ist in Prozent das Mittel derjenigen Werte angegeben, die man erhält, wenn im Einzelversuch die gemittelten Meßwerte unter Carbacholinfusion in Prozent der dazugehörigen mittleren Kontrollwerte ausgedrückt werden.

b) Druckvolumenbeziehung an der Blase

6 Versuche mit Infusionsstärke von 0,12 - 0,72 $\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ konnten ausgewertet werden.

Frequenz und Amplitude der Druckschwankungen während Füllung und Entleerung der Blase wurden von Carbachol gesteigert. Eine Wirkung auf den Grundtonus der Blasenmuskulatur ließ sich nicht feststellen (s.a. Abb.4).

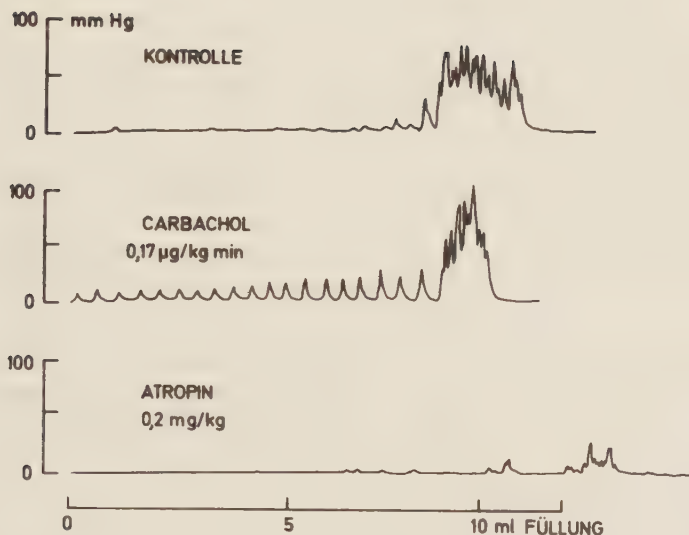


Abb.1: Originalregistrierung des Miktionsversuches

Füllung ohne Pharmakon (Kontrolle), während Carbacholinfusion und nach Atropingabe bei weiterlaufender Carbacholinfusion. Die Füllung erfolgte jeweils bis zum Einsetzen der Miktion. In diesem Beispiel regte Carbachol die rhythmischen Kontraktionen an, und Atropin verhinderte sie. Während Carbachol die Miktion kaum beeinflusste, erhöhte Atropin das Schwellenvolumen und senkte den Maximaldruck deutlich.

3.4 Atropin

3.4.1 Bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm (Abb.3 oben)

Die Messungen aus 3 Tierversuchen wurden ausgewertet.

a) Wirkung von Carbachol gegenüber den Kontrollen

Peristaltik: Carbachol erhöhte die Amplitude der Kontraktionen stark, die Frequenz leicht.

Grundtonus: keine Wirkung.

b) Wirkung von Atropin gegenüber Carbachol

Atropin wurde in Dosen von 10^4 und $263 \mu\text{g} / \text{kg}$ verabreicht.

Peristaltik: Atropin verminderte signifikant ($p < 0,02$) die Amplitude der Kontraktionen und beeinflusste deren Frequenz nicht.

Grundtonus: Auf den Grundtonus hatte Atropin keine Wirkung. Der Grundtonus bei den Kontrollen, während und nach Spasmolyse ist in Abb.3 dargestellt.

3.4.2 Miktionsreflex

3 Tierversuche wurden ausgewertet, wobei die Atropindosen 10^4 und $263 \mu\text{g} / \text{kg}$ waren.

a) Wirkung von Carbachol gegenüber den Kontrollen

Phasische Aktivität: keine Carbacholwirkung.

Miktionsreflex: Carbachol erniedrigte die Miktionsschwelle und erhöhte die Kontraktionsgeschwindigkeit, während es den Maximaldruck nicht veränderte.

b) Wirkung von Atropin gegenüber Carbachol

Phasische Aktivität: Atropin verminderte die Frequenz und Amplitude der Kontraktonen.

Miktionsreflex: Die Miktionsschwelle wurde durch Atropin meist noch über die Kontrollwerte hinaus erniedrigt (s. Abb.6a). Kontraktionsgeschwindigkeit und Druckmaximum wurden signifikant verringert, wobei jeweils $p < 0,02$ war (Abb. 6 c, b). Abb.1 zeigt zu diesen Versuchen eine Durchzeichnung von Kurven, die auf dem 8-Kanal-Schreiber registriert worden waren.

3.4.3 Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase

Bei allen 4 Versuchen traten sowohl bei den Kontrollen als auch während Carbacholinfusion und nach Atropingabe Miktionen auf, so daß man den Grundtonus wegen der sehr starken Druckschwankungen nicht beurteilen konnte.

3.5 Adiphenin

3.5.1 Bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm (s. Abb.3 unten)

Die Ergebnisse aus 4 Tierversuchen wurden ausgewertet.

a) Wirkung von Carbachol gegenüber den Kontrollen

Peristaltik: Carbachol steigerte die Amplitude der Kontraktionen deutlich und änderte deren Frequenz nicht.

Grundtonus: Den Grundtonus des Darms beeinflusste Carbachol nicht

b) Wirkung von Adiphenin gegenüber Carbachol

Adiphenin wurde in Dosen von 0,5 - 2,06 mg / kg verabreicht.

Peristaltik: Adiphenin hemmte die Peristaltik um ca 50%.

Die Berechnung der Signifikanz ergab für die Hemmung der Amplitude $p < 0,01$, für die Frequenz $p < 0,001$.

Grundtonus: Eine Beeinflussung des Grundtonus konnte nicht nachgewiesen werden (Abb.3).

3.5.2 Miktionsreflex

In 3 Tierversuchen wurde Adiphenin in Dosen von 0,95, 1,0 und 1,03 mg / kg verabreicht.

a) Wirkung von Carbachol gegenüber den Kontrollen

Phasische Aktivität: Frequenz und Amplitude wurden von Carbachol sehr unterschiedlich beeinflusst. Die Wirkung war in einem Fall hemmend, in zwei Fällen leicht erregend.

Miktion: Das Schwellenvolumen wurde durch Carbachol nicht verändert, Kontraktionsgeschwindigkeit und Druckmaximum vermindert.

b) Wirkung von Adiphenin gegenüber Carbachol

Phasische Aktivität: Adiphenin verringerte die Amplitude der Kontraktionen signifikant ($p < 0,02$); deren Frequenz beeinflusste es sehr unterschiedlich. In einem Fall kam keine Kontraktion mehr zustande, in einem anderen dagegen steigerte es die Frequenz (bei verminderter Amplitude).

Miktionsreflex: Adiphenin vergrößerte in jedem Fall die Miktionschwelle; diese Wirkung war signifikant ($p < 0,02$). Maximaldruck und Kontraktionsgeschwindigkeit wurden durch Adiphenin vermindert (s. Abb. 6 a, b, c).

3.5.3 Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase

Nur 2 Versuche konnten ausgewertet werden: Carbachol verstärkte gegenüber den Kontrollen die rhythmischen Aktivitäten leicht und änderte den Grundtonus nicht. Adiphenin hemmte die Kontraktionen deutlich, wirkte aber auf den Grundtonus nicht (s. Abb.2).

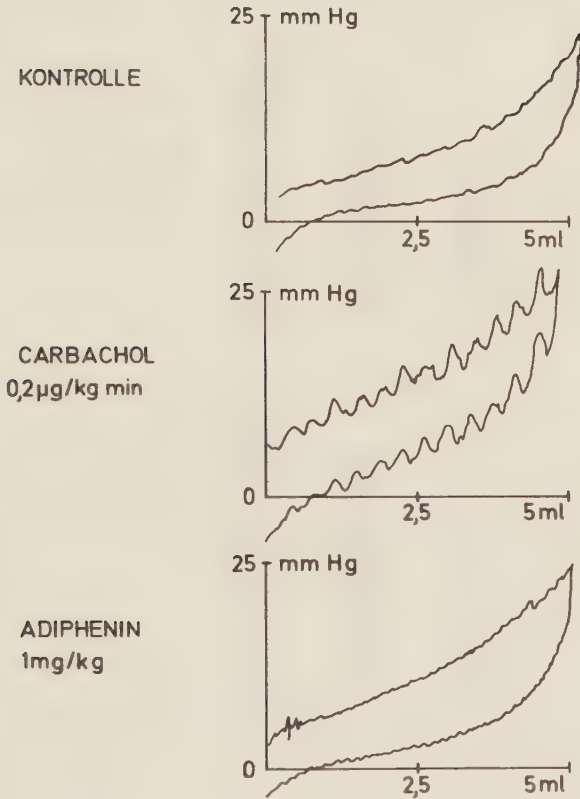


Abb.2: Originalregistrierung der Druckvolumenbeziehung am Darm
Die obere Kurvenlinie gibt den Druckverlauf beim Einfüllen, die untere den bei Entleerung wieder. Versuchsdurchführung ohne Pharmakon (Kontrolle), während Carbacholinfusion und nach Adipheningabe bei weiterlaufemder Carbacholinfusion. Adiphenin hemmte die von Carbachol induzierten peristaltischen Kontraktionen. Die mittlere Kurve wurde 86, die untere 96 min nach der Kontrolle aufgezeichnet.

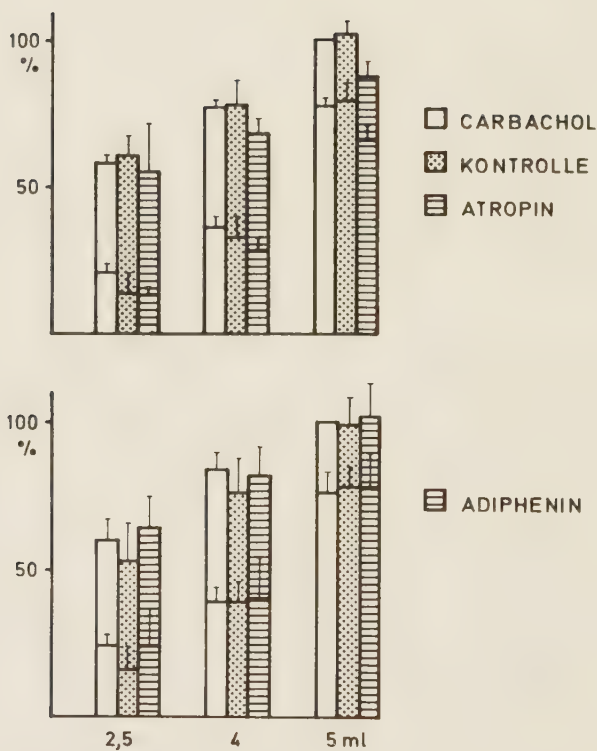


Abb.3: Wirkung von Atropin und Adiphenin auf den Grundtonus des Darms. Der Tonus ist bei den Füllvolumina 2,5 ml, 4 ml und 5 ml dargestellt. Die Messungen erfolgten am unbeeinflussten Darm, während Carbacholinfusion und nach Spasmolyse. Die hohen Säulen geben den Druck beim Einfüllen, die niederen den beim Entleeren wieder. Alle Werte einer Versuchsreihe sind bezogen auf den Druck beim Füllvolumen 5 ml während Carbacholinfusion.

3.6 Metamizol

3.6.1 bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm (Abb.5 oben)

3 Versuche mit Metamizoldosen von 17,2 - 34,4 mg / kg wurden ausgewertet.

a) Wirkung von Carbachol gegenüber den Kontrollen

Peristaltik: Carbachol erhöhte Frequenz und Amplitude der Kontraktionen.

Grundtonus: Den Grundtonus des Darms beeinflusste Carbachol nicht.

b) Wirkung von Metamizol gegenüber Carbachol

Peristaltik: Metamizol beeinflusste die Frequenz der Kontraktionen gegenüber Carbachol nicht, wogegen es deren Amplitude - bei sehr starker Streuung - sogar erhöhte.

Grundtonus: Wie in Abb.5 gezeigt wird, veränderte Metamizol den Grundtonus nicht.

3.6.2 Miktionsreflex

Die Ergebnisse aus 3 Tierversuchen mit Metamizoldosen von 20 - 34,4 mg / kg wurden ausgewertet (Abb. 6 a-c).

a) Wirkung von Carbachol gegenüber den Kontrollen

Phasische Aktivität:

Die Frequenz der Kontraktionen wurde von Carbachol nicht beeinflusst, während die Amplitude geringfügig erhöht wurde.

Miktion: Miktionsschwelle, Druckmaximum und Kontraktionsgeschwindigkeit schwankten stark, wobei sich die Werte von den Kontrollen nicht unterschieden.

b) Wirkung von Metamizol gegenüber Carbachol

Phasische Aktivität:

Es war keine Metamizolwirkung nachweisbar.

Miktion: Metamizol erhöhte die Miktionsschwelle oder verminderte sie leicht (Abb. 6 a). Druckmaximum und Kontraktionsgeschwindigkeit waren nach Metamizol leicht erniedrigt (Abb. 6 b, c').

3.6.3 Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase

2 Versuche mit den Metamizoldosen 17,2 und 22,7 mg / kg wurden ausgewertet. Weder Carbachol noch Metamizol änderten den Grundtonus der Blase. Die peristaltischen Kontraktionen wurden von Carbachol in einem Versuch deutlich, im anderen kaum angeregt. Metamizol blieb in beiden Versuchen wirkungslos. Bei dem Versuch mit starker Carbacholwirkung wurde im Anschluß an Metamizol noch Pramiverin injiziert, wodurch das Druckvolumenverhalten wesentlich geändert wurde. Die dazugehörigen Originalkurven sind in Abb. 4 dargestellt.

3.7 Pramiverin

3.7.1 Bestimmung der Druckvolumenbeziehung am Darm (Abb. 5 unten)

Die Ergebnisse von 5 Versuchen mit Pramiverindosen von 0,02 - 1,72 mg / kg wurden ausgewertet.

a) Wirkung von Carbachol gegenüber den Kontrollen

Peristaltik: Carbachol regte deutlich die Peristaltik an, wobei besonders die Amplitude der Kontraktionen erhöht war.

Grundtonus: Carbachol bewirkte eine geringe Tonussteigerung, die aber nicht signifikant war.

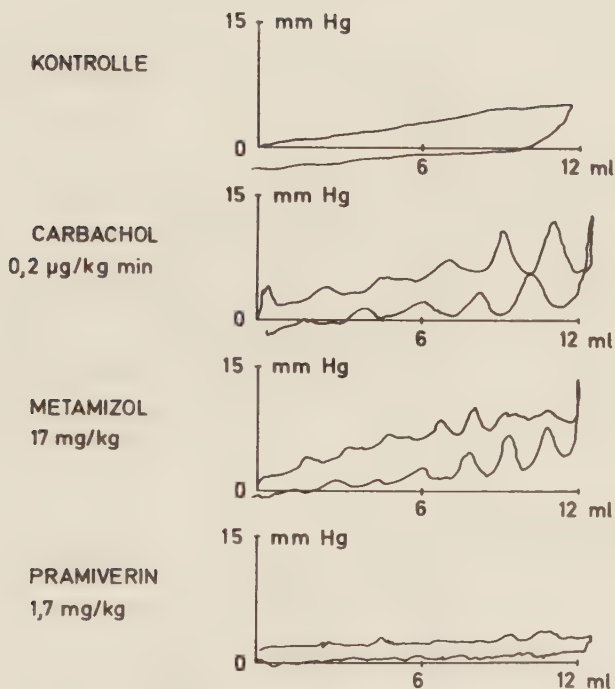


Abb.4: Originalkurven der Druckvolumenbeziehung an der Blase

Die obere Kurvenlinie gibt den Druckverlauf bei Füllung, die untere den bei Entleerung wieder. Die Kurven sind Beispiele für die Aufzeichnung ohne Pharmakon (Kontrolle) während Carbacholinfusion (75 min später), nach Metamizolgabe (38 min nach der Kontrolle) und nach Pramiveringabe (180 min nach der Kontrolle), immer bei weiterlaufender Carbacholinfusion. Metamizol konnte die von Carbachol induzierten rhythmischen Kontraktionen nicht beeinflussen, wogegen Pramiverin sie unterdrückte.

b) Wirkung vor Pramiverin gegenüber Carbachol

Peristaltik: Pramiverin hob die Carbacholwirkung immer auf und schwächte die Kontraktionen sogar gegenüber den ursprünglich bei den Kontrollen vorhandenen ab.

Grundtonus: Pramiverin verminderte den Grundtonus gegenüber Carbachol leicht.

Ein Beispiel anhand von Originalkurven zeigt Abb.4. In diesem Versuch war vor Pramiverin Metamizol injiziert worden. Während Metamizol (Dosis 17,2 mg / kg) das Druckvolumenverhalten nicht änderte, war mit Pramiverin (Dosis 1,72 mg / kg) eine deutliche Spasmolyse zu erreichen. Wurde Pramiverin ohne vorhergehende Injektion von Metamizol verabreicht, zeigte sich die gleiche Wirkung, wenn die Dosis noch ähnlich gewählt war. In den Versuchen mit niedriger Dosis war die Pramiverinwirkung nicht so ausgeprägt.

3.7.2 Miktionsreflex

3 Versuche mit Pramiverindosen von 0,02 - 1,22 mg / kg wurden ausgewertet.

a) Wirkung von Carbachol gegenüber den Kontrollen

Phasische Aktivität:

Carbachol steigerte immer Frequenz und Amplitude der Kontraktionen.

Miktion: Die Kontraktionsgeschwindigkeit wurde von Carbachol signifikant ($p < 0,001$) verringert, während Miktionschwelle und Druckmaximum nicht beeinflusst wurden.

b) Wirkung von Pramiverin gegenüber Carbachol

Phasische Aktivität:

Frequenz und Amplitude der Kontraktionen wurden durch Pramiverin in jedem Fall verringert. Die Hemmung war meist auch gegenüber den Kontrollen sichtbar.

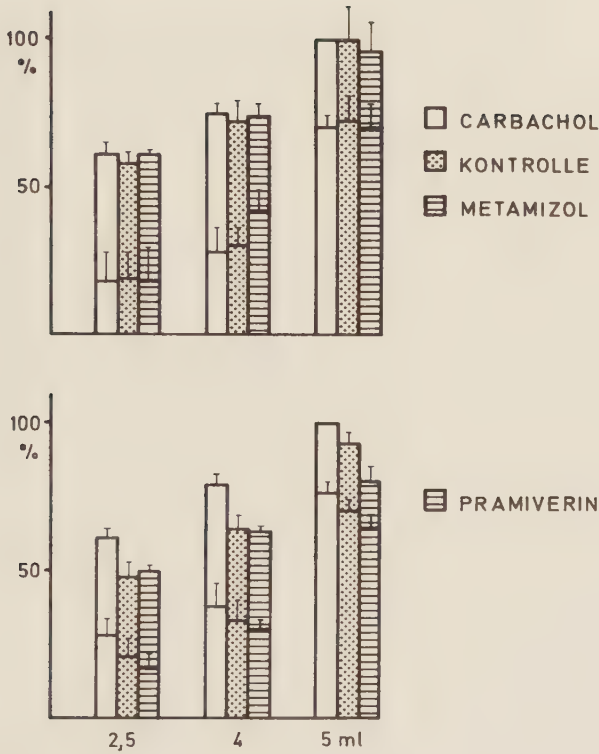


Abb.5: Wirkung von Metamizol und Pramiverin auf den Grundtonus des Darms. Der Tonus ist bei den Füllvolumina 2,5 ml, 4 ml und 5 ml dargestellt. Die Messungen erfolgten am unbeeinflussten Darm, während Carbacholinfusion und nach Spasmolyse. Die hohen Säulen geben den Druck beim Einfüllen, die niederen den beim Entleeren wieder. Alle Werte einer Versuchsreihe sind bezogen auf den Druck beim Füllvolumen 5 ml während Carbacholinfusion.

Miktion: Pramiverin erhöhte die Miktionsschwelle in jedem Fall. Insgesamt war diese Wirkung gegenüber den Werten unter Carbacholinfusion signifikant ($p < 0,01$; s. Abb.6a), wenn auch in einem Fall wegen der geringen Pramiverindosis schwach. Der Maximaldruck wurde ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) vermindert, während die Hemmung der Kontraktionsgeschwindigkeit nicht signifikant war (s. Abb. 6 b, c).

3.7.3 Bestimmung der Druckvolumenbeziehung an der Blase

Die Kurven aus 2 Versuchen wurden ausgewertet, wobei Pramiverin in den Dosen 1,72 und 1,22 mg/kg verabreicht wurde.

Carbachol änderte in beiden Versuchen den Grundtonus der Blasenmuskulatur nicht, induzierte aber bei dem Versuch mit höherer Pramiverindosis starke rhythmische Aktivitäten bei Füllung und Entleerung gegenüber den Kontrollen (Abb.4). Im anderen Versuch dagegen traten solche Kontraktionen schon bei den Kontrollen auf, so daß Carbachol das Druckvolumenverhalten nicht änderte.

Bei dem Versuch mit der höheren Pramiverindosis wurde Pramiverin erst nach Metamizol injiziert. Abb.4 zeigt Originalkurven dieses Versuches:

Pramiverin verhinderte die phasischen Aktivitäten fast völlig. Diese Wirkung war auch in dem anderen Versuch deutlich zu sehen. In beiden Fällen war der Grundtonus nach Pramiveringabe gegenüber dem Grundtonus unter Carbacholinfusion und bei den Kontrollen erniedrigt. Man erkennt dies aus der Abflachung der Druckvolumenkurve nach Pramiveringabe (s. Abb.4).

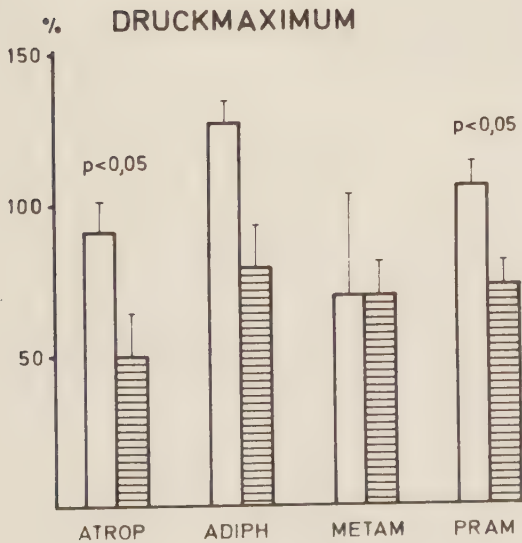
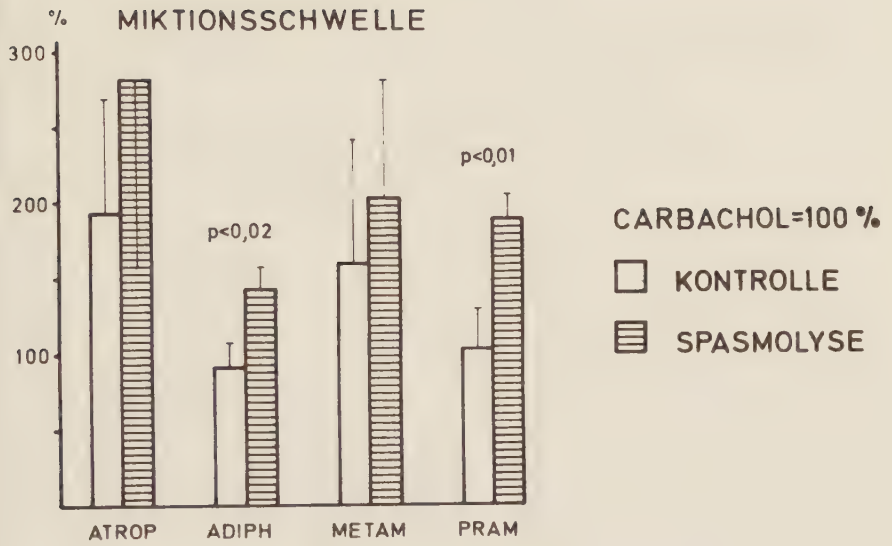


Abb. 6 a und b: Miktionsschwelle und Druckmaximum der Blase beim Miktionsversuch

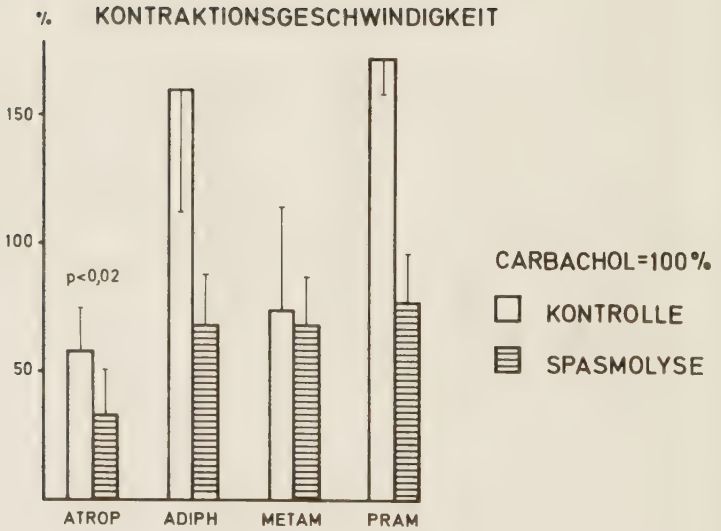


Abb.6 c: Kontraktionsgeschwindigkeit der Miktions beim Miktionsversuch

Die Kontrollwerte und die Werte nach Gabe eines Spasmolytikums sind in Prozent der Werte während Carbacholinfusion angegeben. p ist bezogen auf den Unterschied der Werte während Carbacholinfusion zu denen nach Spasmolyse.

4. Diskussion =====

4.1 Methodik

Carbachol, ein direktes Parasympathomimetikum, schien zur Erzeugung von Hypertonie und Hyperreflexie an Blase und Darm geeignet, weil es bei geringen kardiovaskulären Effekten auf diese Organe stark wirkt. Seine "intrinsic activity" an den parasympathischen Nervenendigungen des glatten Muskels beträgt jedoch nur 1/10 der des Acetylcholins. Zusammenfassungen über die Wirkungsweise von Acetylcholin (ACh) und direkten Parasympathomimetika findet man bei Schatzmann (1964) und Koesterlitz (1967).

Eine Wirkung auf den Grundtonus der Blasenmuskulatur blieb aus, obwohl cholinergen Substanzen diese zugeschrieben wird. Ohne-sorge (1961) zeigte an narkotisierten Meerschweinchen eine Tonuserhöhung nach intravenöser Carbacholinjektion, und an menschlichen Blasenstreifen fanden Todd und Mack (1969) eine Tonuserhöhung im Carbacholbad in Form einer lang anhaltenden Kontraktion.

Entweder war bei den vorliegenden Versuchen die Dosis von Carbachol zu gering, oder der Grundtonus läßt sich durch das Pharmakon nicht verändern. Die Konzentration am Testorgan konnte wegen der regelmäßig aufgetretenen Nebenwirkungen (Blutdrucksenkung und Salivation), wie sie auch Teitelbaum und Langworthy (1941) beobachteten, nicht mehr erhöht werden. Es könnte auch die Vermutung von Tang und Ruch (1955) und Ruch (1965) zutreffen, daß der Blasentonus nur von den physiologischen Eigenschaften der Muskelwand abhängt und nicht neural beeinflußt werde. Auch Alexander (1971) beschreibt die mechanischen Eigenschaften des Blasenmuskels, wobei im physiologischen Dehnbereich bei langsamer Füllung die

"Plastoelastizität" des glatten Muskels den Druckanstieg vor Eintritt der Miktion begrenzen soll. Diese Theorie wird von Edvardsen (1968, I) mit einer ähnlichen Versuchsanordnung, wie sie hier verwandt wurde, nur zum Teil bestätigt. Danach soll im letzten Drittel der Füllung ein hemmender sympathischer Spinalreflex den weiteren Druckanstieg zusätzlich verhindern.

So träfe zumindest für die Druckvolumenkurven die rein physikalische Gesetzmäßigkeit des Blasentonus zu, während der Grundtonus bei den Miktionsversuchen durch die Überlagerung von Spontanaktivitäten nicht meßbar war. Da sich auch am Darm keine Grundtonuserhöhung zeigte, gilt das oben Gesagte - in dem durch die Methode gegebenen Dehnbereich - auch für dieses Organ. Dies bestätigt die Ergebnisse von Erdmann und Henne (1953), die bei Hunden und Katzen nach Carbacholinjektion trotz vorhandener Blutdrucksenkung keine Wirkung auf den Darmtonus beobachteten. Die Anregung der Peristaltik konnte von den letztgenannten Autoren nicht gezeigt werden, während Schmid und Zoeppritz (1952) am Kaninchendarm in situ mit ACh-Infusion die Peristaltik steigern konnten. Die Motilitätssteigerung durch Carbachol läßt sich mit der vorherrschenden Rolle des Parasympathicus auf die "extrinsic innervation" des Gastrointestinaltraktes erklären.

Die spontanen Aktivitäten der Blase wurden bei den Miktionsversuchen manchmal, bei den Druckvolumenkurven jedoch immer gesteigert. Ohnesorge (1961) fand in Übereinstimmung damit an Meerschweinchenblasen eine Anregung von Amplitude und Frequenz nach intravenöser Carbacholinjektion.

Die Bedeutung der Spontanaktivitäten liegt nach Alexander (1971) in der aktiven Drucksteigerung - zusätzlich zur passiven durch die langsame Füllung über die Ureteren -, die zur Auslösung des Miktionsreflexes führt. Dieser ist ein parasympathischer Spinalreflex, dessen afferenter Schenkel mit Dehnungsrezeptoren in der Blasenwand verbunden ist.

So überrascht es, daß Carbachol den Reflex nicht immer frühzeitig auslösen und auch Kontraktionsgeschwindigkeit und Maximaldruck nicht regelmäßig erhöhen konnte. Liegt dies an ungenügender Carbacholkonzentration an der Blasenmuskulatur, so stößt man auf das Problem der Atropinresistenz, das auch die anticholinerge Wirkungskomponente anderer Spasmolytika betrifft.

In vielen Untersuchungen zeigt sich nämlich, daß die durch parasympathische Nervenreizung erzeugte Aktivität des Blasenmuskels von Atropin nur wenig gehemmt wird. Die von Parasympathomimetika induzierten Wirkungen dagegen lassen sich von Atropin völlig unterdrücken; der Grund hierfür ist nicht bekannt (Dumsday 1971, Taira 1972). Unter diesem Aspekt wäre die Wirkung eines neurotrophen Spasmolytikums an der von Carbachol weitgehend unbeeinflussten Blase natürlich gering.

Insgesamt betrachtet, scheint es bei in-vivo-Versuchen schwierig zu sein, den Grundtonus von Darm und Blase mit Carbachol zu erhöhen, wohl aber ist es möglich, die Motilität dieser Organe zu steigern.

4.2 Atropin

Atropin wirkte an der Blase durch Erhöhung der Kapazität, Erniedrigung des Miktionsdruckes und der Kontraktionsgeschwindigkeit sowie Hemmung der phasischen Aktivitäten bei Füllung. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Versuchen in vivo (Schmid und Zoeppritz 1952, Ohnesorge 1961, Edvardsen 1968, III) und in vitro (de Suy 1970, Todd und Mack 1969) überein. In allen Untersuchungen wurde festgestellt, daß die Hemmeffekte von Atropin auf den durch Parasympathomimetika gereizten Blasenmuskel stärker waren als auf den unbeeinflussten oder elektrisch gereizten.

Am Darm konnte Atropin die spontane Aktivität deutlich hemmen, was auch schon früher in vivo (Bosse und Wassermann 1968) gezeigt wurde.

Der Grundtonus beider Organe wurde von Atropin nicht verändert. Da er auch durch die Carbacholinfusion nicht beeinflusst worden war, kann dies Ausdruck allein der Atropinresistenz an Blase und Darm sein oder/und darauf hinweisen, daß der Grundtonus von Blase und Darm nicht von der Innervation abhängt. Für die nicht-neurale Natur des Tonus spricht, daß Atropin diejenigen Parameter hemmte, die überwiegend parasympathischem Einfluß unterliegen (s. Abschnitt 4.1). Diese antimuskarinartige Wirkung ist selektiv und beruht auf der kompetitiven Hemmung von ACh an den autonomen Effektorzellen, die sich aus der strukturellen Ähnlichkeit beider Substanzen ergibt. Atropin kann somit als typisch neurotropes Spasmolytikum angesehen werden und dem Vergleich mit der cholinolytischen Wirkung anderer Spasmolytika dienen.

4.3 Adiphenin

Die Wirkung von Adiphenin unterschied sich qualitativ kaum von der des Atropin, war aber nicht so stark. Die Blaskapazität wurde erhöht, Miktionsdruck und Kontraktionsgeschwindigkeit vermindert, wogegen die spontanen Kontraktionen

beim Miktionsversuch und der Tonus von Darm und Blase nicht beeinflußt wurden. Ein Unterschied zu Atropin bestand lediglich in der Wirkung auf die Darmperistaltik: Adiphenin verringerte im Gegensatz zu Atropin deutlich die Frequenz der Kontraktionen; die Amplitude wurde von beiden Substanzen gleich stark verkleinert. Bei ungefähr gleich starker Carbacholinfusion mußte Adiphenin allerdings 10mal höher als Atropin dosiert werden.

Auch in anderen Untersuchungen wird von der guten spasmolytischen Wirkung des Adiphenin berichtet, wobei aber immer festgestellt wird, daß es zwar weniger Nebenwirkungen erzeugt als Atropin, aber auch weniger wirksam ist (Cullumbine 1967).

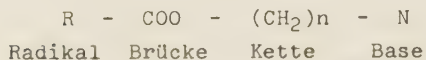
Bei Versuchen am Hundekolon (Atkinson et al. 1943) mußte intramuskulär verabreichtes Adiphenin ungefähr 100mal so hoch wie Atropin dosiert werden, um die gleiche Wirkung zu erzielen, und auch am Menschen wurde unter diesen Bedingungen die Kolonaktivität von beiden Pharmaka gleich gut gehemmt.

Die Spasmolyse durch Adiphenin soll neben einem lokal-anästhetischen Effekt weniger auf der neurotrophen als auf der myotropen Wirkung (Wirkung direkt auf den Muskel) beruhen (Cullumbine 1967).

Als Beweis für die myotrope Wirkungsweise wurde der Antagonismus gegen Morphinspasmen am Kolon (Atkinson et al. 1943) gewertet. Die lokalanästhetische Wirkung ergibt sich aus der chemischen Verwandtschaft zu den Lokalanästhetika. Sie beruht darauf, daß die lokalen Transportreflexe der Darmmuskulatur gehemmt werden. Allerdings ist nicht anzunehmen, daß Adiphenin bei den in vorliegenden Versuchen angewandten Dosen in lokal-anästhetisch wirkender Konzentration an Blase und Darm gelangte, so daß diese Komponente hier keine Bedeutung hat.

In den vorliegenden Versuchen war keine Änderung des Grundtonus an Blase und Darm meßbar. Bei vorwiegend myotroper Wirkungsweise hätte Adiphenin aber den Grundtonus vermindern müssen, denn Atropinresistenz und Tonustheorie erklären nur die Wirkungslosigkeit eines neurotrophen Spasmolytikums. So muß man annehmen, daß die direkte Muskelwirkung nicht vorhanden war. Außerdem

läßt sich Adiphenin aufgrund seiner chemischen Struktur gut in das von Schlager und Lindemann (1964) angegebene Schema einer allgemeinen Formel für bevorzugt neurotrope Spasmolytika einordnen:



Das Radikal ist meist ein aromatischer Rest, die Brücke eine COO-, COS- oder CON-Gruppe. Die Kette kann auch in kompliziert gebaute Basen einbezogen sein.

4.4 Metamizol

Metamizol hatte die geringsten spasmolytischen Eigenschaften der untersuchten Pharmaka, was überrascht, wenn man die therapeutischen Erfolge bei Spasmen betrachtet (Hubl 1951, Naegeli 1953). Die klinische Wirksamkeit dürfte mehr in der analgetischen Potenz liegen, obwohl tierexperimentell peripher spasmolytische Eigenschaften nachweisbar sind, z.B. gegen Histaminspasmen am Darm (Hebeisen 1968).

Gegen ACh-Spasmen des Darms erwies sich Metamizol sowohl in vivo als auch in vitro (Schmuck 1949, Linder 1956, Hebeisen 1958) nur wenig wirksam. Im Ganztier steigerte es in hohen Dosen von 200 mg / kg sogar den Spasmus (Alexander et al. 1963, Ruhnau 1951) oder verringerte ihn nur mäßig (Hebeisen 1968). In den eigenen Versuchen ergab sich schon bei einer Dosis von ca. 20 mg / kg eine Anregung der Amplitude peristaltischer Kontraktionen des Darms, und an der Blase war Metamizol nur schwach wirksam. Dies wird besonders deutlich an den Druckvolumenkurven der Blase, an denen Metamizol die Carbacholwirkung überhaupt nicht beeinflusste, nachfolgend injiziertes Pramiverin sie aber völlig beseitigte. Einzig das Druckmaximum und die Kontraktionsgeschwindigkeit der Miktion wurden durch Metamizol gehemmt, in der Stärke etwa dem Adiphenin vergleichbar.

Metamizol steigerte in vorliegenden Versuchen die Darmmotilität. Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung von Ruhnau (1951) am Hundedarm in situ überein. Nach Ruhnau soll Metamizol sowohl parasympathische als auch sympathische supraspinale Zentren erregen und so über zentrale parasympathische Erregung die Darmmotilität steigern. Voraussetzung dafür ist allerdings, daß am Darm die Effekte zentraler parasympathischer Erregung gegenüber denen zentraler sympathischer überwiegen.

Die beobachtete Hemmung der Blasenkontraktion beruht wahrscheinlich nicht oder nur wenig auf anticholinergen Eigenschaften von Metamizol, da sie auf andere Parameter, die in den vorhergehenden Versuchen durch Atropin und Adiphenin gehemmt worden waren, nicht wirkte. Unter diesen Aspekten könnte man die Hemmung mit der Erregung supraspinaler sympathischer Zentren für die Blase erklären. Die Bedeutung der sympathischen Blaseninnervation ist zwar noch unklar, aber fest steht, daß im m. detrusor vesicae der Katze erregende α - und hemmende β -Rezeptoren liegen, wobei letztere überwiegen (Edwardsen II, IV; de Groat und Lalley 1971; Edwardsen und Setekleiv 1968). Außerdem werden die parasympathischen Ganglien der Blase von sympathischen Impulsen gehemmt (El-Badawi und Schenk 1968), so daß neben der direkten auch eine indirekte sympathische Hemmung besteht. Der sympathische Einfluß soll erst während des letzten Drittels der Füllung beginnen und den Miktioneintritt verzögern (Edwardsen I). Sogar das Fehlen einer Wirkung des Metamizols auf die Druckvolumenkurven läßt sich mit dieser Theorie vereinbaren, weil bei diesen Bestimmungen das in die Blase gefüllte Volumen noch weit unter der Miktionsschwelle lag.

Ob die Hemmung der Blasenmuskulatur allerdings von supraspinalen Zentren gesteuert werden kann, ist nicht sicher. Hier sprechen die Ergebnisse von Edwardsen (II), der dies nicht nachweisen konnte, gegen die Beobachtungen von Lichtenstern (1912) und Gjone (1965), die Edwardsen in seiner Arbeit zitiert.

Die sich aus obigen Ausführungen ergebende Frage, warum für die Blase eine zentrale sympathische, am Darm jedoch eine zentrale parasympathische Erregung durch Metamizol im Vordergrund stehen soll, kann nicht geklärt werden.

4.5 Pramiverin

Pramiverin zeigte an Blase und Darm spasmolytische Eigenschaften von der Stärke des Atropin; in der Wirkung auf die Blasenkapazität und die spontanen Kontraktionen des Miktionsversuches übertraf es dieses. Pramiverin mußte dabei ungefähr 10mal höher als Atropin dosiert werden, aber auch bei gleicher Dosierung (bis 0,2 mg/kg) war die Spasmolyse noch gut erkennbar. Ein genauerer quantitativer Vergleich kann jedoch aufgrund der vorliegenden Versuche nicht angestellt werden.

Der Unterschied in der Wirkung gegenüber den anderen Pharmaka ist die Änderung des Kurvenbildes bei den Druckvolumendiagrammen der Blase und die geringfügige Minderung des Grundtonus am Darm. Diese Beobachtungen weisen auf die myotrope Wirkungskomponente von Pramiverin hin, wie sie in der Literatur beschrieben wird (Koch 1976).

Enenkel et al. (1976) untersuchten an isolierten Organen von Meerschweinchen und Kaninchen die Wirkung von Pramiverin gegen Carbacholspasmen: Am Darm wirkte es gleich stark wie Atropin, an der Blase dagegen nur etwa ein Fünftel so stark. Die muskultrope Wirkung konnte mit dem ausgeprägten Antagonismus gegen BaCl₂-Spasmen am Darm demonstriert werden.

Makrigiannis et al. (1971) fanden am Darm mit Hilfe der Zystotonometrie, daß Pramiverin besonders die Kapazität sowie die isotonen Kontraktionen hemmt, und in einem Feldversuch wurde eine tonussenkende und motilitätshemmende Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt des Menschen gezeigt. Diese Eigenschaften des Pramiverin treten nur bei pathologisch erhöhtem Druck im Magen-Darm-Trakt hervor (Koch 1976), wogegen gesunde Versuchspersonen nicht reagieren.

Pramiverin läßt sich - ebenso wie Metamizol - nicht in die angegebene "spasmolytische Formel" einordnen, aber die Wirkung erhält sicher eine starke peripher-parasympatholytische Komponente. Auch zu Papaverin oder davon abgeleiteten Spasmolytika mit vorwiegend myotroper Wirkung zeigt sich keine strukturelle Beziehung.

4.6 Vergleich von Adiphenin, Metamizol und Pramiverin mit Atropin in der Wirkung auf Blase und Darm

Atropin als rein neurotrop wirkendes Spasmolytikum sollte als Vergleichssubstanz für die übrigen Spasmolytika dieser Versuche dienen, deren Wirkungsweise sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt. Allerdings kann nur die Qualität der Wirkung auf Blase und Darm verglichen werden, denn über genaue Wirkungsstärke, Wirkungsdauer und Nebenwirkungen kann aufgrund vorliegender Versuche keine Aussage gemacht werden.

Adiphenin hatte die gleichen Wirkungsqualitäten wie Atropin sowohl an der Blase als auch am Darm; Adiphenin mußte dabei etwa 10mal höher dosiert werden. Für eine myotrope und lokal-anästhetische Wirkungskomponente des Adiphenin gab es keine Hinweise. Also müssen die beobachteten Wirkungen allein auf die neurotrop spasmolytischen Eigenschaften zurückzuführen sein.

Ebenso wie Atropin beeinflusste Adiphenin in gleichem Maße Darm und Blase, so daß sich bei der Anwendung gegen cholinerge Spasmen dieser Organe keine Vorteile gegenüber Atropin ergeben dürften.

Metamizol - eigentlich ein Analgetikum - steigerte wider Erwarten die carbacholinduzierte Motilität des Darms.

An der Blasenmuskulatur dagegen konnte eine gewisse Hemmung durch Metamizol nachgewiesen werden. Die unterschiedliche Wirkung an Blase und Darm erklärt sich aus der Wirkungsweise:

Metamizol schien nicht an den Versuchsorganen selbst anzugreifen, sondern an übergeordneten vegetativen Zentren. Bei der Therapie cholinergger Spasmen der Blasenmuskulatur mit Metamizol kann somit erwartet werden, daß der Darm nur geringfügig beeinflußt wird. Für die therapeutische Anwendung eines Spasmolytikums an der Blase wäre allerdings dessen Wirksamkeit am Sphincter vesicae wichtig, die aber in vorliegenden Versuchen nicht untersucht wurde.

Auch Pramiverin unterschied sich in der Wirkung von Atropin; es wurde neben den parasympholytischen Eigenschaften eine myotrope Wirkungskomponente nachgewiesen. Um mit Pramiverin eine cholinolytische Wirkung von der Stärke des Atropin zu erreichen, war eine Dosis nötig, die unter dem Zehnfachen der Atropindosis lag; Pramiverin war also stärker cholinolytisch wirksam als Adiphenin und Metamizol. Die spasmolytische Wirkung war auf Blase und Darm etwa gleich stark, wobei aber nicht zwischen neurotrophen und myotropen Effekten differenziert werden kann. Die Kombination verschiedener Wirkungsweisen in einem Spasmolytikum erscheint sinnvoll für die Therapie der Spasmen glattemuskulärer Organe, da diese ganz unterschiedliche Ätiologien besitzen. Ist die therapeutische Anwendung eines Spasmolytikums mit kombiniert neurotroper und myotroper Wirkungsweise erforderlich, scheint Pramiverin dem Adiphenin überlegen zu sein. Aber auch gegen vorwiegend cholinerge Spasmen an Blase und Darm könnte Pramiverin eingesetzt werden.

5. Zusammenfassung =====

An Katzen wurde in vivo die spasmolytische Wirkung von Atropin, Adiphenin, Metamizol und Pramiverin während Carbachol-infusion an Blase und Darm untersucht. Dazu wurden an einem Tier Grundtonus und Kontraktilität beider Organe sowie der Miktionsreflex registriert. Es sollte herausgefunden werden, ob die spasmolytische Wirkung der i.v. verabreichten Pharmaka an Blase und Darm organgebunden ist. Weiterhin sollte durch den Vergleich mit der Wirkung des Atropin die Wirkungsweise der anderen Pharmaka an Blase und Darm aufgeklärt werden.

Carbachol bewirkte an Blase und Darm eine Hyperreflexie, aber - wieder Erwarten - keine Hypertonie. Gründe dafür können sein zu geringe Konzentration am Wirkort und nicht neurale Steuerung des Grundtonus.

Atropin hemmte an Blase und Darm die spontanen Kontraktionen, wobei die Wirkung an beiden Organen gleich stark war. Der Eintritt des Miktionsreflexes wurde durch Atropin verzögert und die Miktions gehemmt. Diese Wirkungen sind auf den kompetitiven Antagonismus von Atropin zu ACh zurückzuführen. Der Grundtonus von Blase und Darm wurde durch Atropin nicht verändert; mögliche Erklärungen dafür sind Atropinresistenz und nicht neurale Grundlage des Tonus. Atropin wirkte also rein neutrotrop spasmolytisch.

Die Wirkung von Adiphenin auf Blase und Darm unterschied sich kaum von der des Atropin, nur mußte Adiphenin ca. 10mal höher als Atropin dosiert werden. Auch Adiphenin verringerte den Grundtonus von Blase und Darm nicht, obwohl die Verringerung aufgrund der ihm zugeschriebenen Wirkungsweise erwartet wurde. Adiphenin soll nämlich - wie in der Literatur beschrieben - neurotrop, myotrop und lokalanästhetisch wirken.

Die in vorliegenden Versuchen beobachteten Wirkungen des Adiphenin lassen sich alle mit atropinähnlicher Wirkungsweise

erklären; für myotrope und lokalanästhetische Wirkungen gab es keine Anhaltspunkte.

Metamizol wirkte auf Blase und Darm unterschiedlich. Während die Darmperistaltik gesteigert wurde, war die Miktion gehemmt. Die Anregung am Darm könnte man mit Stimulation supraspinaler parasympathischer Zentren durch Metamizol erklären, während die Blase direkt durch Stimulation supraspinaler sympathischer Zentren und indirekt durch Hemmung an parasympathischen Ganglien der Blase gehemmt werden könnte.

Mit Pramiverin war an Blase und Darm zusätzlich zu den Wirkungen, wie sie bei Atropin auftraten, eine Verminderung des Grundtonus hervorzurufen. Daraus wird gefolgert, daß Pramiverin sowohl eine neurotrope Wirkungskomponente, fast von der Stärke des Atropin, als auch eine myotrope Komponente besitzt. Die Wirkung des Pramiverin war an Blase und Darm gleich stark.

Literatur

- Alexander, K., A.Khreis, G.Traut
Das Zusammenwirken von Noramidopyrinmethansulfonat
mit Cholin und Azetylcholin.
Arzneim.-Forsch. 13, 493 (1963)
- Alexander, R.S.
Mechanical properties of urinary bladder.
Am.J.Physiol. 220, 1413 (1971)
- Atkinson, A.J., H.F.Adler, A.C.Ivy
Motility of the human colon.
J.Amer.med.Ass. 121, 646 (1943)
- Bosse, J.A., O.Wassermann
Über die Affinität von Atropinderivaten
zu den Azetylcholin- und Histamin-Rezeptoren
des Meerschweinchen-Ileums.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 259, 34 (1967)
- Cullumbine, H.
Muscarinic blocking drugs.
Phys.Pharmacol. 3, 323 (1967)
- Dumsday, B.
Atropinresistance of the urinary bladder innervation.
J.Pharm.Pharmac. 23, 222 (1971)
- Edvardsen, P.
Nervous control of urinary bladder in cats.
I. The collecting phase.
Acta physiol. scand. 72, 157 (1968)
- Edvardsen, P.
Nervous control of urinary bladder in cats.
II. The expulsion phase.
Acta physiol. scand. 72, 172 (1968)
- Edvardsen, P.
Nervous control of urinary bladder in cats.
III. Effects of autonomic blocking agents
in the intact animal.
Acta physiol. scand. 72, 183 (1968)
- Edvardsen, P.
Nervous control of urinary bladder in cats.
IV. Effects of autonomic blocking agents
on responses to peripheral nerve stimulation.
Acta physiol. scand. 72, 234 (1968)
- Edvardsen, P., J.Setekleiv
Distribution of adrenergic receptors
in the urinary bladder of cats, rabbits and guinea-pigs.
Acta pharmacol toxicol. 26, 437 (1968)

El-Badawi, A., E.A.Schenk

A new theory of the innervation of bladder musculature.

1. Morphology of the intrinsic vesical innervation apparatus.

J.Urolog. 99, 585 (1968)

Enenkel, H.J., H.Müller-Calgan, E.Schorscher

Zur cholinolytischen Wirkung von Pramiverinhydrochlorid.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 690 (1976)

Erdmann, W.D., H.F.Henne

Über die spasmolytische Wirkung am Sphincter Oddi.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Pharmak. 218, 462 (1953)

Gjone, R., J.Setekleiv

Excitatory and inhibitory bladder responses

to stimulation of the cerebral cortex in the cat.

Acta physiol. scand. 59, 337 (1963)

de Groat, W., P.Lalley

Reflex firing in the lumbar sympathetic outflow

to activation of vesical afferent fibres.

J.Physiol. 226, 289 (1972)

Hebeisen, H.E.

Spasmolytische Wirkung verschiedener Substanzen

an Darm und Blutgefäßen der Katze in situ

und am isolierten Darm des Meerschweinchens.

Med.Diss. München 1968

Henderson, V.E., M.H.Roepke

Drugs affecting parasympathetic nerves.

Phys.Rev. 17, 373 (1937)

Hubl, G.

Schmerzstillung und Differentialdiagnose bei Bauchkoliken.

Med.Klinik 46, 1336 (1951)

Koch, E.

Zusammenfassung der Ergebnisse

klinischer und experimenteller Untersuchungen

mit Pramiverin und Pramiverin/Metamizol.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 686 (1976)

Koch, E., W.Eisele

Therapieergebnisse mit der Kombination Pramiverin/Metamizol
in einem Feldversuch.

Arzneim.-Forsch. 26, 745 (1976)

Koesterlitz, H.W.

Effects of choline esters on smooth muscle and secretions.

Physiol.Pharmac. 3, 97 (1967)

Linder, E.

Experimente zur Beeinflussung der Wirkung

eines Pyrazolon-Derivates an glattemuskulären Organen.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 6, 124 (1956)

Makrigiannis, D., D.Meuret, A.Gaca

Wirkungsanalyse eines neuen Spasmolytikums (Propaminodiphen)
mit Hilfe der Zystotonometrie.

Int.Z.Klin.Pharmakol.Ther.Toxikol. 2, 187 (1971)

- Naegeli, Th.
Leitsymptom "Kolik".
Münch.med.Wschr. 95, 549 (1953)
- Ohnesorge, F.K.
Wirkung peripher angreifender Pharmaka
auf die Funktion der Harnblase.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 242, 304 (1961)
- Ohnesorge, F.K.
Über die Wirkung von Morphin und einigen zentral-erregenden
Stoffen auf den Miktionsreflex.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 234, 311 (1958)
- Ohnesorge, F.K.
Über die Wirkung von Ganglienblockern und Muskelrelaxantien
auf den Miktionsreflex.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 236, 154 (1959)
- Ruch, T.
The urinary bladder.
In: Ruch and Patton, Physiology and Biophysics.
W.B.Saunders, Philadelphia - London 1965. S.1010-1021
- Rütte, B.
Die Reizblase als Testobjekt für Spasmolytika.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 16, 929 (1966)
- Ruhnau, D.
Die Wirkung des Novalgins auf das Autonome Nervensystem.
Med.Diss. Hannover 1951
- Schatzmann, H.J.
Erregung und Kontraktion glatter Vertebratenmuskeln.
Ergebn.Physiol.Biolog.Chem.Exp.Pharmakologie 55, 28 (1964)
- Schlager, E., A.J.Lindemann
Die "spasmolytische" Formel.
Schweiz.Apoth.Z. 102, 617 (1964)
- Schmid, W., U.Zoeppritz
Über die experimentelle Erzeugung und Beeinflussung
von Spasmen der Harnblase.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 216, 302 (1952)
- Schmuck, O.
Die spasmolytische Wirkung des Novalgin
am isolierten Darm von Pferden und Hunden.
Med.Diss. Hannover 1949
- de Sy, W.
The reactivity of isolated urinary strips of the Guinea-pig
towards electric stimulation.
Arch.int.Physiol.Biochim. 79, 459 (1971)
- Taira, N.
The autonomic pharmacology of the bladder.
Ann.Rev.Pharmacol. 12, 197 (1972)
- Tang, P.C., T.C.Ruch
Non neurogenic basis of bladder tonus.
Amer.J.Physiol. 181, 249 (1955)

Teitelbaum, H.A., O.R.Langworthy
The effect of atropine, pilocarpine,
prostigmine, eserine, mecholyl and ephedrine
on the tonus and contraction mechanismus of the urinary bladder
with observations on the clinical applications of these drugs.
J.Pharmacol.exp.Ther. 72, 152 (1941)

Todd, J.K., A.J.Mack
A study of human bladder detrusor muscle.
Brit.J.Urol. 41, 448 (1969)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.W.Felix
für die Überlassung des Themas und die freundliche
Unterstützung beim Abfassen der Arbeit.

Den Mitarbeiterinnen im Labor Prof.Felix möchte ich
herzlich für die stets gewährte Hilfe bei praktischen
Schwierigkeiten danken.

Lebenslauf

Werner Böcklein	geboren am 13.5.1951 in München als zweites Kind des Bauingenieurs Johann Böcklein und seiner Ehefrau Gertraud Maria, geb. Höfler
Schulbildung	1957-1962 Besuch der Volksschule in Hohenbrunn-Riemerling, danach des Asam-Gymnasiums in München
Reifeprüfung	19. Juni 1971
Studium	An der Ludwig-Maximilians-Universität in München ab SS 1972 Studium der Zahnheilkunde Physikum: 25.10.1974
Zahnmedizinisches Staatsexamen	15. Dezember 1977
Bestallung als Zahnarzt	28. Dezember 1977
Wehrdienst	Ab 3. Mai 1978 Ableistung; des Wehrdienstes

